DISSERTATION

N° 59.

SUR

LE SULFATE DE QUININE;

THÈSE

Présentée et soutenue à la Faculté de Médecine de Paris, le 30 mars 1830, pour obtenir le grade de Docteur en médecine;

PAR NAPOLÉON-ALEXANDRE YVAN, de Paris,

Département de la Seine;

Chirurgien sous-Aide-Major à l'hôpital royal des Invalides.

A PARIS,

DE L'IMPRIMERIE DE DIDOT LE JEUNE,

Imprimeur de la Faculté de Médecine, rue des Maçons-Sorbonne, n°. 13.

1830.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS.

Professeurs.

M. LANDRÉ-BEAUVAIS, Doyen.	Messieurs.
Anatomie	CRUVEILHIER.
Physiologie	DUMÉRIL, *Examinateur.*
Chimie médicale	ORFILA, *Suppléant.*
Physique médicale	PELLETAN.
Histoire naturelle médicale	CLARION.
Pharmacologie	GUILBERT.
Hygiène	ANDRAL.
Pathologie chirurgicale	MARJOLIN. ROUX.
Pathologie médicale	FIZEAU, *Examinateur.* FOUQUIER.
Opérations et appareils	RICHERAND, *Examinateur.*
Thérapeutique et matière médicale	ALIBERT.
Médecine légale	ADELON.
Accouchemens, maladies des femmes en couches et des enfans nouveau-nés	DESORMEAUX.
Clinique médicale	CAYOL. CHOMEL. LANDRÉ-BEAUVAIS. RECAMIER.
Clinique chirurgicale	BOUGON. BOYER. DUBOIS. DUPUYTREN.
Clinique d'accouchemens	DÉNEUX, *Président.*

Professeurs honoraires.

MM. DE JUSSIEU, DES GENETTES, DEYEUX, LALLEMENT, LEROUX.

Agrégés en exercice.

Messieurs	Messieurs.
Baudelocque, *Suppléant.*	Dubled, *Examinateur.*
Bayle.	Dubois.
Berard.	Gerdy.
Blandin.	Gibert.
Bouillaud.	Hatin.
Bouvier.	Lisfranc.
Briquet.	Martin Solon.
Brongniart.	Piorry.
Cloquet.	Rochoux.
Cottereau.	Sandras.
Dance.	Trousseau.
Devergie, *Examinateur.*	Velpeau.

Par délibération du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE.

Reçois avec bienveillance ce premier fruit de mes études, et vois par ce travail le désir que j'ai de te satisfaire.

N.-A. YVAN.

AVANT-PROPOS.

Le sulfate de quinine est une des plus brillantes conquêtes de la chimie organique au profit de la matière médicale. A peine a-t-il été connu que son emploi est devenu considérable, au point de former en quelque sorte une nouvelle branche de commerce. Quelle grande simplicité, en effet, n'a-t-il point apporté au traitement des fièvres intermittentes, quelques grains de ce sel remplaçant avantageusement, dans un grand nombre de cas, des doses assez fortes de quinquina.

Cette considération aurait pu suffire pour m'engager à choisir le sulfate de quinine pour le sujet de ma dissertation inaugurale; toutefois, il en est une autre qui m'a fait en quelque sorte un devoir de ce choix.

Quoique ce médicament soit déjà connu depuis quelques années, il n'existe point de travail exprès sur cette matière, à moins qu'on ne considère comme tels les articles trop abrégés du Dictionnaire de médecine; j'ai voulu essayer de remplir cette lacune, et esquisser un tableau le plus complet possible de la science à l'égard de ce sel.

Je désire que mes efforts n'aient point été infructueux, et que l'illustre École, à laquelle je me ferai toujours une gloire d'appartenir, y voie une preuve de mon amour pour la science ; puisse-t-elle y trouver aussi un témoignage non équivoque du zèle que j'ai mis à profiter des savantes leçons de mes maîtres !

DISSERTATION

SUR

LE SULFATE DE QUININE.

C'est de l'écorce du quinquina que l'on extrait la quinine, il est donc important, pour faire une histoire complète de ce corps, de donner une description succincte du végétal qui le fournit.

Du quinquina. Le quinquina est un grand arbre de la famille des rubiacées (*Jussieu*), pentandrie monogynie (*Linnée*), sa hauteur est différente, suivant les diverses espèces, dont les principales sont les quinquina *gris*, *jaune*, *rouge* et *blanc.* Nous passons sous silence toutes les autres variétés que l'on reconnaît, parce qu'elles ne sont pas douées à un degré suffisant des propriétés énergiques qu'on trouve dans ceux que nous allons examiner, et par conséquent ne contiennent point, ou ne contiennent que très-peu de quinine.

1°. *Quinquina gris de Loxa. Cinchona condaminæa. Cascarilla fina.* Cet arbre élégant, toujours orné de ses feuilles, s'élève de quinze à dix-huit pieds, sur un de diamètre ; son écorce, d'un gris cendré, fournit par incision un suc amer astringent ; ses rameaux sont droits et opposés ; ses feuilles, également opposées, sont glabres, ovales,

lancéolées, luisantes, presque coriaces; elles offrent à leur face inférieure une petite fossette qui forme le caractère distinctif de cette espèce, et qui renferme une humeur cristalline très-astringente. Les fleurs sont roses ou blanches; elles donnent naissance à un fruit qui est une capsule ovoïde biloculaire, qui renferme un assez grand nombre de graines lenticulaires.

Le quinquina gris croît dans les andes péruviennes, aux environs de Loxa et de Layavaca, dans le royaume de la Nouvelle-Grenade.

Son écorce desséchée est la seule partie qui soit mise en usage; elle est roulée sur elle-même en forme de tubes, depuis la grosseur d'une plume de cygne jusqu'à celle du doigt; elle est épaisse d'une demi-ligne à une ligne, longue d'un pied, couverte d'un épiderme grisâtre, sur lequel naissent à la longue des lichens de différens genres, très-bien observés et décrits par M. *Fée*. L'odeur de cette écorce est faible, sa saveur amère et astringente; elle laisse dans la bouche, après qu'on l'a mâchée, une espèce de goût sucré. On préfère généralement les plus minces, celles dont la cassure est la plus nette et la plus compacte.

Au rapport de MM. *Humbold* et *Bonpland*, la véritable écorce de quinquina gris est une des plus estimées et des plus efficaces, c'est celle que les Espagnols désignent plus spécialement sous le nom de *cascarilla fina*. Nous avons décrit les caractères botaniques du quinquina gris pour donner une idée de l'arbre; nous n'entrerons point dans de semblables détails relativement aux autres espèces, dont nous nous bornerons à décrire les écorces.

2°. *Quinquina jaune*. C'est à cette espèce que l'on rapporte le quinquina orangé : le quinquina jaune, qu'on appelle aussi *royal*, est produit par le *cinchona cordifolia de mutis*; il nous vient du Pérou; il est très-commun dans la province de Calisaya, dont il a conservé le nom.

Son écorce se présente sous deux formes principales, tantôt elle est en morceaux roulés, de la grosseur du pouce, ayant un épiderme

grisâtre, fendillé et chargé de lichens, tantôt il est en morceaux ou plaques non roulés, sans épiderme, ayant de deux à quatre lignes d'épaisseur, et d'une texture essentiellement fibreuse et luisante; son caractère principal consiste dans une saveur extrêmement amère sans aucune trace d'astringence, et surtout dans sa texture fibreuse et brillante; il fournit une poudre d'un jaune pâle, qui communique à son infusion aqueuse une teinte jaune faible.

Le quinquina orangé est fourni par le *cinchona lancifolia de mutis*, lequel croît au Pérou, sur les pointes escarpées des montagnes, ainsi qu'aux environs de Santa-Fé de Bogota; il est très-rare dans le commerce; ses caractères distinctifs consistent dans sa pesanteur et sa compacité, sa surface interne est d'un jaune de miel, et son infusion aqueuse d'un jaune fauve.

3°. *Quinquina rouge.* On en trouve de plusieurs sortes dans le commerce, elles peuvent être rapportées au *cinchona oblongifolia de mutis.* Cette espèce est des plus abondantes, elle se présente sous la forme de morceaux tantôt planes, tantôt roulés, compactes, lourds, recouverts d'un épiderme blanchâtre, fendillé et rugeux, d'un brun rougeâtre intérieurement; sa saveur est amère, mais surtout astringente; sa poudre est d'un brun rougeâtre.

4°. *Quinquina blanc.* Il est rare dans le commerce, il est produit par le *chincona ovalifolia;* ses écorces, généralement minces, présentent un épiderme grisâtre et verruqueux, et une surface interne blanchâtre; leur saveur est amère, un peu astringente et désagréable: on le trouve dans les andes du Pérou et de la Nouvelle-Grenade.

Il ne faut pas croire que les caractères de ces principales espèces de quinquina soient tellement tranchés qu'il soit impossible de les confondre. Pour les distinguer, il faut joindre à la connaissance de leur coloration celle de leur saveur, qui est assez spéciale. Ainsi, le quinquina gris est à la fois amer et astringent; le jaune, simplement

amer, et légèrement aromatique quand il est orangé ; le rouge extrêmement astringent.

Telles sont les diverses espèces de quinquina les plus usitées en médecine. Avant de passer à l'étude de la quinine, qui existe abondamment dans leurs écorces, jetons un coup-d'œil sur les travaux des chimistes, et sur les efforts qu'ils ont tenté pour découvrir le principe actif de ce précieux médicament.

C'est à l'ensemble de leurs travaux, que cet important résultat doit être attribué. MM. *Pelletier* et *Caventou*, en signalant dans les quinquina l'existence de deux alcalis, n'ont fait que compléter les recherches de MM. *Fourcroy*, *Vauquelin*, *Reuss*, *Gomez* ; quoi qu'il en soit, c'est aux chimistes français qu'en doit être rapportée la plus grande gloire.

Le but des recherches de tous les savans qui se sont occupés de l'analyse du quinquina était de savoir quels étaient les principes constituans de ses écorces, et parmi ces principes, auquel il fallait spécialement attribuer la vertu fébrifuge.

Fourcroy avait déjà signalé une matière résinoïde particulière. *Vauquelin*, étudiant les propriétés de cette substance, ainsi que celles d'une matière brune, observa que c'est par ces matières que sont produits les précipités que le tartre stibié, la noix de galle et la gélatine occasionnent dans les infusions de quinquina; et il pensa que plus elles sont abondantes dans une écorce, plus celle-ci a d'énergie.

M. *Pfaff* démontra que cette matière résinoïde n'était pas un principe simple. Enfin M. *Reuss*, professeur de chimie à l'université de Moscow, fit faire un grand pas à l'histoire chimique des écorces du Pérou, en y démontrant la présence d'un nouveau principe qu'il désigna sous le nom *d'amer cinchonique*, et dont les caractères sont, une saveur amère, la solubilité dans l'eau et l'alcohol ; la couleur verte qu'il donne aux sels ferrugineux, et le pré-

cipité qu'il dépose avec la noix de galle. Il distingua aussi une autre substance, qu'il désigna sous le nom de *rouge cinchonique*, et qu'il caractérise par son insipidité, sa couleur rouge, sa grande solubilité dans l'alcohol, et son union constante avec l'amer cinchonique.

La science était parvenue à ce point, lorsque M. *Gomez*, de Lisbonne, découvrit dans une nouvelle analyse du quinquina l'existence d'un principe particulier, blanc, cistallisable, qu'il nomma *cinchonin*, et auquel il attribua les principales propriétés de l'écorce du Pérou. Ce principe avait été entrevu par le docteur *Duncan*, d'Édimbourg ; mais les caractères du *cinchonin* n'étaient pas bien déterminés, et c'est pour mieux connaître ce nouveau corps que MM. *Pelletier*, *Caventou* entreprirent une série d'expériences sur les quinquina. Comme nous l'avons déjà dit, leurs longs travaux ont été couronnés du plus brillant succès, de plus, le résultat immense qui a été amené par la découverte de la quinine a stimulé le zèle de ces chimistes, et la matière médicale a retiré un grand profit de leurs travaux ; c'est ainsi qu'elle s'est enrichie de la morphine, de l'émétine, de la brucine, de la strychnine, etc.

C'est par l'analyse du quinquina gris que MM. *Pelletier et Caventou* commencèrent leurs opérations ; ils trouvèrent dans cette espèce :

1°. La cinchonine de MM. *Duncan* et *Gomez*, substance alcaline, unie à l'acide kinique de M. *Vauquelin*, qu'ils en séparèrent ;

2°. Une matière grasse verte, soluble dans l'alcohol bouillant, déjà signalée par M. *Laubert* ;

3°. Le rouge cinchonique de *Reuss*, très-soluble.

4°. Une autre matière colorante rouge, espèce de tannin, soluble dans l'eau et l'alcohol.

5°. Une matière jaune ;

6°. L'acide kinique de M. *Vauquelin ;* enfin de la gomme, de l'amidon et du ligneux.

Ils trouvèrent dans le quinquina jaune :

1°. Une base salifiable particulière, et différente de la cinchonine du quinquina gris ; ils désignèrent cette base sous le nom de *quinine* ;

2° Une matière colorante rouge, insoluble, ou le rouge cinchonique, qui a les mêmes propriétés que dans le quinquina gris ;

3°. Une matière colorante rouge, soluble, ou matière tannante, ne différant de celle du quinquina gris que par la propriété qu'elle a de précipiter en bleu les sels de fer, au lieu de les précipiter en vert ;

4°. Une matière grasse, à la couleur près en tout semblable à celle du quinquina gris ;

5°. Du kinate de chaux ;

6°. De l'amidon, du ligneux, et une matière colorante jaune pareille à celle du quinquina gris.

Passant ensuite à l'analyse du quinquina rouge, ils trouvèrent réunies dans cette écorce la *cinchonine* du quinquina gris et la *quinine* du jaune, et ils reconnurent dans ce quinquina les principes suivans :

1°. Cinchonine unie à l'acide kinique ;

2°. Quinine unie au même acide ;

3°. Rouge cinchonique ;

4°. Matière colorante rouge ou tannin ;

5°. Une matière grasse ;

6°. Matière colorante jaune ;

7°. Kinate de chaux, amidon et ligneux.

Si nous recherchons maintenant dans quelle espèce de quinquina les bases salifiables se trouvent en plus grande abondance, on remarque que le quinquina gris en contient moins que le jaune, puisque l'on n'a retiré du premier que deux grammes de cinchonine par kilogramme d'écorce, tandis que le jaune donne neuf grammes de quinine ; mais c'est surtout dans le quinquina rouge que les bases salifiables sont abondantes. En effet, un kilogramme de cette écorce fournit à elle seule huit grammes de cinchonine et dix-sept grammes de quinine.

Avant de passer à l'emploi thérapeutique du sulfate de quinine, nous allons indiquer sommairement ses caractères et sa préparation.

D'après M. *Baup*, le sulfate de quinine est formé de 70,272 parties de quinine, 8,474 d'acide sulfurique, et 12,254 d'eau ; il se présente sous forme de lames, ou aiguilles très-étroites, allongées, nacrées, assez semblables à l'amiante ; lorsqu'on le chauffe il devient lumineux, surtout s'il est sec et pur, et fond facilement, et présente alors l'aspect de la cire. Il s'effleurit promptement à l'air; il est peu soluble dans l'eau froide, à moins qu'on y ajoute quelques gouttes d'acide sulfurique ou acétique. L'eau bouillante le dissout beaucoup mieux ; il est très-soluble dans l'alcohol, et peu dans l'éther.

Voici le procédé que M. *Orfila* indique pour sa préparation : « On traite à plusieurs reprises le quinquina jaune réduit en poudre par l'eau aiguisée d'acide hydrochlorique. On emploie un kilogramme d'écorce, huit kilogramme d'eau, cinquante grammes d'acide, et on fait bouillir pendant une demi-heure. On réunit les décoctions déjà refroidies, et on y ajoute par petite portion deux cents cinquante grammes de chaux vive en poudre, en ayant soin d'agiter sans cesse; bientôt après la liqueur qui était jaune rougeâtre passe au gris foncé, et il se forme un précipité gris rougeâtre. On verse le dépôt sur une toile, et on lave avec de l'eau froide. Le liquide filtré contient encore de la quinine et de la cinchonine, et doit être traité de la même manière, pour obtenir une nouvelle quantité de précipité gris rougeâtre. On dessèche les deux précipités dans lesquels se trouvent la quinine et la cinchonine, on les met en digestion pendant quelques heures à la température de 60°. et dans l'alcohol à 36°., et l'on réitère les digestions jusqu'à ce que les liqueurs n'offrent plus de saveur amère. On filtre, et on distille au bain marie, pour retirer les trois quarts de l'alcohol employé; on voit alors qu'il reste dans la cornue une matière brune visqueuse, surnagée par un liquide louche très-alcalin et très-amer. On sépare les deux produits par décantation, et on les soumet aux opérations suivantes : le liquide louche, qui renferme de la quinine, de la cinchonine, de la chaux et une

matière grasse, est saturé par de l'acide sulfurique, évaporé jusjusqu'aux deux tiers et mêlé avec un peu de charbon animal; on le fait bouillir pendant quelques instans, et il suffit de l'évaporer pour faire cristalliser le sulfate de quinine. Quant à la matière brune visqueuse, on la fait bouillir avec de l'eau faiblement aiguisée d'acide sulfurique, et on la transforme presque entièrement en sulfate blanc et soyeux, que l'on dessèche entre des feuilles de papier joseph. Le sulfate de cinchonine, beaucoup plus soluble que celui de quinine, reste dans les eaux-mères. Ce procédé ne diffère de celui de M. *Henry* fils que par la substitution de l'acide hydrochlorique à l'acide sulfurique; il fournit trente-deux grammes de quinine pur par kilogramme de quinquina jaune.

Le sulfate de quinine est souvent sophistiqué dans le commerce par la magnésie, le sulfate de chaux, le sucre, la mannite ou la stéarine. On reconnaîtra qu'il contient de la magnésie ou du sulfate de chaux, en traitant le mélange par l'alcohol bouillant, qui ne dissout que le sulfate de quinine. Si on l'avait mêlé avec du sucre, on le ferait dissoudre dans l'eau légèrement acidulée, on précipiterait la quinine au moyen du sous-carbonate de potasse et de soude, on évaporerait jusqu'à siccité, et on traiterait le produit par l'alcohol, qui ne dissoudrait que le sucre. S'il avait été frelaté par de la mannite, on traiterait par l'eau froide, qui dissoudrait toute la mannite, sans agir sur le sulfate de quinine. Si le sulfate de quinine était uni à la stéarine, on le mettrait en contact avec de l'eau aiguisée d'acide sulfurique, qui dissoudrait le sulfate de quinine sans agir sur le corps gras. »

M. *Chevalier* à fait connaître à l'Académie de médecine les moyens employés par M. *Philipps*, chimiste anglais, pour constater les falsifications du sulfate de quinine. Les solutions de *tannin* ou de *kino* précipitent la quinine de ses combinaisons salines. L'*iode* y signale les fécules, les alkalis fixes, le muriate d'ammoniaque. La combustion dans un creuset laisse à nu les sels à base terreuse; le sulfate de quinine perd jusqu'à 0,08 à 0,80 d'eau par la dessication. M. *Pel-*

letier remarque que la plupart de ces faits étaient déjà connus. Selon lui, le beau sulfate de quinine cristallisé perd en s'effleurissant un gros par once, ou $\frac{1}{8}$ de son poids, et conséquemment il faut ajouter cette quantité d'eau à ce sel effleuri pour le ramener à l'état cristallin. M. *Robiquet* dit que M. *Baup* a évalué à 0,14 ou à 0,15 l'eau de cristallisation du sulfate de quinine, si on le dessèche complètement.

Le sulfate de quinine remplace le quinquina presque dans tous les cas où on l'employait autrefois, aussi sa consommation est-elle considérable. Il résulte des tableaux fournis à l'Institut par MM. *Pelletier* et *Caventou*, en l'année 1827, qu'ils ont employé 1,587 quintaux de quinquina, lesquels ont produits 59,000 onces de sulfate de quinine.

Les effets immédiats produits par ce sel sont plus intenses que ceux produits par l'écorce du quinquina.

Lorsqu'on ingère dans l'estomac le sulfate de quinine à la dose de cinq à six grains seulement, on éprouve au bout d'un quart d'heure ou une demi-heure au plus une sensation de chaleur plus ou moins vive, qui commence d'abord vers le cardia, se répand ensuite vers la région épigastrique, de là dans la région abdominale, et quelquefois même dans la poitrine; cette première impression locale est bientôt suivie de borborygmes et de dégagement de gaz par la bouche et l'anus, quelquefois même avec colique et déjections alvines. Ces phénomènes sont bientôt suivis de chaleur à la tête, d'augmentation et d'accélération dans le pouls, quelquefois même d'une sorte d'agitation, que l'on a comparée à celle que produit le café sur les personnes d'un tempérament nerveux.

Peu à peu il survient un accroissement de l'exaltation cutanée, la peau se colore et se couvre de moiteur. Certaines excrétions sont généralement modifiées, et particulièrement les urines, qui paraissent moins abondantes et plus chargées; à cet état succède une plus grande activité de la sensibilité et de la contratilité. Les forces générales prennent de l'accroissement, et telle est l'action particulière du médica-

ment, qu'elle n'agit sur aucun organe spécialement, mais bien sur l'économie entière.

On observe des phénomènes à peu près semblables lorsqu'on introduit le sulfate de quinine dans le rectum ; la seule différence qui existe, c'est que le point de départ a lieu dans le gros intestin, et se propage delà par l'abdomen à toute l'économie, et les phénomènes de réaction générale sont ensuite moins prononcés.

Les phénomènes immédiats, déterminés par le sulfate de quinine, démontrent que cette substance jouit d'une propriété tonique singulièrement remarquable. Mais est-ce dans cette propriété que réside la vertu fébrifuge, comme l'a prétendu M. *Barbier* d'Amiens? Nous ne le pensons pas. « Tous les toniques, dit-il, peuvent guérir des fièvres « intermittentes : les auteurs en font foi. Si ces toniques ne sont point « aussi sûrs, aussi puissans que le sulfate de quinine, dans le traite- « ment de ces maladies, c'est qu'ils n'ont pas la même énergie, qu'ils « ne donnent pas aux phénomènes la même intensité. » Tous les toniques peuvent guérir des fièvres intermittentes, cela est vrai, mais ils ne possèdent pas cette propriété d'une manière absolue comme le quinquina. Cette écorce jouit donc d'une efficacité plus grande que les autres toniques pour guérir ces fièvres; mais ce qui prouve que cette efficacité ne consiste point dans une augmentation des propriétés toniques, c'est qu'elle ne se manifeste réellement avec avantage que dans les maladies qui ont un élément intermittent; car dans les autres affections morbides qui réclament l'emploi des toniques, le quinquina n'offre rien de particulier qui oblige à lui donner la la préférence sur les autres médicamens de la même classe, et il n'est pas rare de voir ces derniers obtenir un succès positif, là où l'écorce péruvienne avait manqué son effet. C'est ainsi que nous avons vu des débilités de l'estomac, produites par l'abus des plaisirs vénériens, s'accroître sous l'influence du sulfate de quinine, qui augmentait l'excitation des organes génitaux, tandis qu'elles ont cédé complètement à un usage modéré des vins d'absinthe, de gentiane, associés à un régime tonique sagement gradué. Les vertus antifébriles du

quinquina ne sont donc pas la conséquence de ses propriétés toniques. Une doctrine qui a compté, et qui compte encore un grand nombre de partisans, embarrassée de cette spécificité, parce qu'elle entraîne évidemment la spécificité de la maladie, a cherché à l'expliquer par la révulsion. Il suffit de savoir ce qu'on entend par révulsion, pour se convaincre que cette explication est contraire à l'observation des faits.

Le principe de révulsion se rattache au 46e. aphorisme de la 2e. section, où il est dit : *Lorsqu'il existe en même temps, dans des lieux différens, deux points douloureux, le plus violent affaibli le sentiment de l'autre.* M. *Broussais*, adoptant ce principe dans toutes ces conséquences, veut que l'irritation révulsive, pour être efficace, soit toujours plus forte que l'irritation primitive, sans quoi elle s'ajoute à celle-ci, et l'augmente au lieu de la diminuer et de l'effacer.

D'un autre côté, M. *Broussais* prétend que toutes les fièvres intermittentes sont le résultat d'une gastro-entérite; mais il est bien évident que le quinquina, bien loin de guérir ces maladies, devrait au contraire les aggraver, puisque c'est un médicament tonique, et que, d'après les principes de la doctrine physiologique, tous les toniques sont des excitans, qui ne peuvent qu'augmenter l'irritation sur une surface où elle existait déjà. L'explication de M. *Broussais* est d'autant moins exacte, que la révulsion s'opère sur l'organe même qui est malade; et la preuve, c'est que si le quinquina ne faisait qu'irriter l'estomac, il serait impossible de concevoir son action; car, comme dit très-bien un habile critique, il devrait renouveler l'accès chaque fois qu'on l'administre au lieu de le prévenir. Quoique M. *Broussais* dise que c'est un fait qu'il s'agit non d'expliquer, mais de constater; il ne peut exister un fait contradictoire à lui-même, et celui-là serait contradictoire, puisqu'il est impossible de le concevoir. Si cela est ainsi, on est forcé de reconnaître qu'il y a dans l'action du quinquina quelque chose de spécifique qui s'oppose au retour des accès; que ce médicament imprime aux tissus organiques une modification

spéciale antipériodique, qui n'est pas un simple degré de plus ou de moins d'irritation.

Si le quinquina agissait par révulsion, l'émétique et les purgatifs, qui jouissent d'une propriété révulsive très-énergique sur le canal intestinal, ne seraient-ils pas bons remèdes pour guérir les fièvres intermittentes? On pourrait dire la même chose des substances que l'on emploie dans le but d'établir une révulsion sur la surface cutanée.

Mais il y a plus, le quinquina guérit des fièvres intermittentes, lors même qu'il est administré pendant l'accès, comme l'a observé M. *Vaidy*. « Nos jeunes écrivains, dit-il, ont soutenu que le quin-« quina, donné pendant l'accès d'une fièvre intermittente, ne la « guérit point, et en augmente au contraire la violence. Nouvelle « preuve, disent-ils, que la fièvre intermittente n'est autre qu'une « gastro-entérite; je ne trouve là, moi, qu'une preuve de leur inex-« périence pratique sur le fait en question. S'ils avaient essayé la mé-« thode qu'ils condamnent d'un ton si tranchant; ils auraient vu, « comme je l'ai observé moi-même un grand nombre de fois, que le « quinquina, donné pendant l'accès d'une fièvre périodique, est tout « aussi efficace et aussi sûr que lorsqu'on l'administre dans l'apy-« rexie. J'ai employé ce mode perturbateur d'après l'exemple et les « suggestions d'un médecin espagnol très-recommandable, le pro-« fesseur don *Joseph Becacho*, de Salamanque. J'ai su depuis que « beaucoup de médecins de la péninsule suivent la même pratique. « J'y ai eu recours cette année (1822) pour l'instruction des élèves « qui suivent la clinique de l'hôpital militaire de Lille; et ces élèves « ont été témoins des succès obtenus par cette méthode, que l'on « pourrait appeler *espagnole*. »

Il est donc indispensable d'admettre dans le quinquina une propriété spécifique, propriété qui se manifeste surtout dans les maladies périodiques, laquelle peut bien avoir de l'analogie avec les pro-

priétés qui existent dans les toniques en général ; mais qui certainement n'est point absolument de la même nature.

Au reste, peu importe de quelle manière le quinquina guérit les maladies contre lesquelles on l'administre, il suffit de constater le fait ; et je crois qu'il en est de ce médicament comme de tous les autres, je veux dire qu'il est impossible de concevoir leur action, et que la réponse de Molière a toutes les questions de cette nature est encore la meilleure.

Nous avons décrits les effets immédiats produits par le sulfate de quinine. Il nous reste à parler de son action thérapeutique.

Les médecins qui les ont constaté les premiers sont MM. *Chomel*, *Double*, *Magendie*, *Bally*, etc. Il résulte de leurs observations que ce sel convient dans tous les cas où le quinquina et les autres toniques ont été conseillés avec succès. Six à huit grains de sulfate de quinine, administrés pendant l'intermittence, empêchent la fièvre de se développer, ou du moins en modifient l'accès d'une manière incontestable. L'emploi de ce sel n'est pas moins sûr dans les fièvres qui ont un caractère pernicieux que dans les intermittentes. Son efficacité a quelque chose de merveilleux. Nous pourrions également citer une foule d'observations qui constatent ses bons effets dans les névralgies, et généralement dans toutes les affections qui ont une marche périodique. Pour l'administrer avec avantage dans tous ces cas, il faut avoir soin que l'économie soit sous son influence au moment où l'accès de la maladie arrive. Il est donc important de l'administrer quelque temps avant le retour de l'accès.

L'usage du sulfate de quinine s'est tellement répandu, qu'il nous suffirait, pour citer des cas particuliers, d'invoquer la pratique de la plupart des médecins. Il n'en est pas un seul, de ceux qui écrivent comme de ceux qui ne publient pas leurs observations, qui ne nous en fournissent quelques-unes. Toutefois nous ne pouvons résister au désir de citer la suivante, qui a été recueillie par M. *Barbier*, d'A-

miens; elle est curieuse sous le rapport de l'action thérapeutique du sulfate de quinine, et elle prouve surtout, contre l'opinion de plusieurs praticiens, que ce sel est inoffensif dans les cas même où l'on a lieu de soupçonner une irritation gastrique.

Une femme, attaquée d'une fièvre quarte, vint à l'Hôtel-Dieu après avoir pris deux vomitifs et deux purgatifs; elle avait les voies digestives irritées, des colliques, de la soif, la langue rouge, des chaleurs à l'estomac; l'épigastre et le ventre, sensibles à la pression, en étaient la preuve. Pendant une douzaine de jours elle fut mise à l'usage des boissons adoucissantes et acidules. Elle prit peu de nourriture, celle-ci fut choisie dans la classe des alimens doux, mucilagineux ou amylacés.

L'irritation des premières voies subsistait encore, mais elle était bien modérée, lorsqu'elle prit, deux heures avant le moment de son accès, huit grains de sulfate de quinine; elle éprouva une grande chaleur à l'épigastre et dans le ventre, avec des pneumatoses intestinales et des coliques sans déjections alvines. La chaleur s'étendit à la poitrine; elle eut de grandes douleurs dans les membres, un mouvement de sueur; l'accès n'eut pas lieu : quoique dans cette occasion le sulfate de quinine offensât la surface gastrique, il se montra toujours fébrifuge. Cette femme a pris une nouvelle dose de ce sel le troisième jour; l'opération du remède sur les voies digestives se manifesta par des effets très-prononcés, et la fièvre ne vint pas; la malade cessa l'usage du sulfate de quinine, et les organes digestifs ne tardèrent pas à rentrer dans leur condition naturelle. Il est très-remarquable que cette substance se montre toujours fébrifuge, même lorsqu'on l'administre à des individus qui offrent des symptômes d'une gastrite chronique; souvent même le sulfate de quinine ne paraît point ajouter au travail phlegmasique dont un point plus ou moins étendu de la surface gastrique est le siége. J'ai donné cette substance à des fiévreux qui avaient la langue rouge, sèche, l'épigastre sensible; la fièvre cessait, et la lésion de l'estomac ne s'aggravait pas sensiblement. Le

lieu où existe cette lésion fournit-il l'explication de ce fait? Si elle occupe les environs du cardia, la petite courbure de l'estomac, le sulfate de quinine peut-il agir sur elle? Souvent des intumescences de l'abdomen disparaissent après qu'on a fait cesser la fièvre intermittente au moyen de fortes doses de sulfate de quinine ou de quinquina. Dans des cas où je voulais ménager l'estomac, je me suis bien trouvé d'administrer le sulfate de quinine en lavement.

Au reste, si l'on en croit M. *Chomel*, la crainte d'irriter l'estomac par ce médicament serait un peu exagerée; car il dit avoir administré lui-même plusieurs fois le sulfate de quinine à des doses extrêmement fortes, à soixante-douze grains par jour, sans avoir observé de phlegmasies gastriques ni aucun des accidens qu'on attribue d'ordinaire à ce médicament.

Le plus ordinairement on administre le sulfate de quinine en le faisant ingérer dans l'estomac en potion ou sous forme de pilules. Toutefois, il excite d'autres voies pour le faire pénétrer dans l'économie; nous allons dire un mot de celles qui ont été mises en œuvre.

M. *Pointe*, médecin à l'hôpital de Lyon, partisan de la doctrine physiologique, et croyant par conséquent à l'existence d'une irritation gastrique dans tous les cas de fièvre intermittente, pour profiter des bienfaits du quinquina dans ces maladies, et mettre l'estomac à l'abri de l'irritation médicamenteuse, l'a administré en frictions sur les gencives et à la face interne des joues. Ce médecin cite neuf observations de ces fièvres, qui toutes ont été précédées de symptômes bilieux, et qui ont été traitées d'abord par les antiphlogistiques, les émolliens et la saignée, ensuite par les frictions susmentionnées. La dose du sulfate de quinine était ordinairement de quatre grains par jour.

Le mémoire dans lequel sont contenues les observations de M. *Pointe* ayant été présenté à l'Académie de médecine, cette société

savante en a tiré cette conclusion : que le sulfate de quinine administré en friction sur les gencives et à la face interne des joues est un bon moyen thérapeutique contre les fièvres intermittentes.

Quand on veut administrer le médicament à la manière de M. *Pointe*, il faut avoir soin que le sulfate de quinine ne soit point avalé ; sans cela, on perdrait tout le fruit que l'on espère retirer de ce *modus faciendi*. Parmi les cas rapportés par M. *Pointe*, il s'en trouve dans lesquels ce médecin a mis en usage la méthode endermique. Il a observé que le plus ordinairement le sulfate de quinine irritait le derme dénudé, et que, dans certains cas, il allait jusqu'à produire une escharre. Ce moyen n'en a pas moins eu entre ses mains un bon résultat, toutes les fois que le sulfate de quinine a pu être absorbé.

Mais les avantages obtenus dans ces cas par la méthode endermique ont été constatés d'une manière plus positive par M. le docteur *Avenel*. L'observation de ce médecin est relative à une femme qui avait eu une gastro-entérite compliquée de péritonite, laquelle céda aux antiphlogistiques. Vers la fin de la convalescence, cette femme fut saisie d'une fièvre intermittente. Le docteur *Avenel* appliqua un vésicatoire au bras, en ayant soin de ne point se servir de cantharides. Le lendemain, quatre heures avant l'accès, il détacha l'épiderme, et posa sur la peau dénudée huit grains de sulfate de quinine. La fièvre parut une demi-heure plus tard qu'à l'ordinaire, et ne dura que cinq heures. Au bout de vingt-quatre heures, il examina le bras, recueillit ce qui restait de sulfate de quinine, le fit peser, et il vit qu'il n'y avait eu que quatre grains d'absorbés. Il répéta le surlendemain cette application : cette fois, cinq grains furent introduits dans l'économie ; les accès devinrent de plus en plus rares. Il continua ce remède pendant huit jours, en diminuant progressivement la dose du sel, et au bout de ce temps, la femme fut en pleine convalescence.

En citant M. *Barbier*, on a déjà vu que le sulfate de quinine, administré en lavement, était d'un emploi avantageux. M. *Jadelot* le donne surtout de cette manière aux enfans, en l'associant à l'opium.

D'après tout ce que nous venons de dire, les succès du sulfate de quinine, sous quelque forme qu'il soit donné, sont incontestables. Toutefois, il est des cas dans lesquels le quinquina doit être préféré.

« Il faut bien se garder, dit M. *Guersent*, de proscrire de la pharmacie le quinquina en substance, et ses diverses préparations, parce qu'il est des cas où il est réellement préférable de l'employer sous ces différentes formes. Quoique les principes actifs du quinquina résident tous principalement dans les alcalis, et quoiqu'il soit dans beaucoup de cas utile de les préférer au quinquina lui-même, à cause de la facilité de les doser d'une manière plus précise, cependant on ne peut pas dire que le quinquina en substance ne doive ses propriétés qu'à la quinine et à la cinchonine, réunies à des substances inertes. En effet, indépendamment de la gomme, de l'amidon, du mucus et de plusieurs autres substances, il entre en outre dans le quinquina une assez grande quantité d'acide gallique qui n'est pas sans action, et qui, en ajoutant aux alcalis une propriété astringente, qu'ils n'ont pas par eux-mêmes, les rapproche davantage des véritables toniques. L'observation clinique vient ici à l'appui des notions fournies par les travaux des chimistes, et prouve que le quinquina, en substance ou en extrait, est plus astringent et tonique que ne le sont les alcalis ou les sels du quinquina. »

Pénétré des idées de M. *Guersent*, M. le docteur *Vulpès*, de Naples, a cherché à préciser les cas dans lesquels le quinquina en substance doit être préféré au sulfate de quinine. Il a présenté à ce sujet, à l'Académie royale de médecine, un Mémoire dont nous allons donner un extrait rapide. Ce médecin donne la préférence au sulfate de quinine dans les fièvres intermittentes, la névralgie susorbitaire, la dyspepsie, etc., tandis que le quinquina en substance lui paraît plus avantageux dans les fièvres que les anciens appelaient *putrides*, et qui sont produites par les miasmes sédatifs qui s'exhalent des individus encombrés dans des lieux étroits et mal aérés, lesquelles fièvres sont principalement la fièvre des prisons et la fièvre des hôpitaux.

Voici le fait principal sur lequel son opinion est fondée : En mars 1825, il survint à la maison d'Aversa, royaume de Naples, une affluence si considérable de fous, qu'on fut obligé de les loger dans un couvent qui n'était point encore préparé pour les recevoir. Les plus sales d'entr'eux, qui étaient les plus nombreux, furent renfermés dans un petit dortoir qui était dans un état de malpropreté remarquable. Il s'y déclara une fièvre qu'on prit d'abord pour une fièvre pétéchiale, et qu'on traita par les antiphlogistiques. La maladie fit des progrès rapides, et devint extrêmement meurtrière. On employa ensuite le sulfate de quinine, qui exaspéra les symptômes. Le quinquina alors, employé en substance, produisit de très-heureux effet : on en donnait demi-once par jour.

Voici la théorie que propose M. *Vulpès*, pour expliquer comment le sulfate de quinine guérit certaines maladies, et ne peut pas remplacer le quinquina dans d'autres; comment le quinquina ou le sulfate guérissent certaines fièvres, et sont tout à fait inefficaces dans certaines autres.

Suivant ce médecin, le quinquina est un remède, non pas antifébrile, mais antipériodique. Il ne peut rien contre la fièvre; mais il agit contre cette condition inconnue de l'organisme, qui produit la périodicité des accès. Il est de plus tonique et corroborant. Lorsque la fièvre est le résultat d'une inflammation, le quinquina ne saurait donc la combattre avec succès. Lorsqu'elle est due à une simple réaction de l'organisme contre des substances délétères, qui tendent à affaiblir la vitalité en altérant les humeurs, comme dans le cas cité plus haut, le quinquina doit être alors administré en substance, et le sulfate de quinine ne saurait le remplacer, parce que ce dernier n'a point d'action sur les humeurs, tandis que le quinquina en poudre agit alors par sa quantité et par ses vertus, en donnant du ton aux organes et neutralisant la putridité des liquides. Les anciens exprimaient cette idée par un seul mot, en disant que le quinquina est an-

tiseptique, et il est assez facile de concevoir que cette propriété manque au sulfate de quinine.

Enfin, dans les cas où une cause spéciale, comme le miasme des marais, ou quelque autre agent analogue, détermine une véritable fièvre intermittente, le quinquina et le sulfate de quinine conviennent également; mais le second est préférable, parce qu'il est beaucoup moins dégoûtant et plus supportable pour le malade.

Tel est le résultat de mes études sur le sulfate de quinine, que je soumets à mes illustres maîtres. Je n'avais aucune vue nouvelle à présenter; c'est une prétention qui m'a toujours semblé déplacée dans un candidat. Les vues nouvelles, surtout en médecine pratique, n'étant que le résultat d'une expérience éclairée, et souvent assez longue, ce n'est pas au sortir des bancs que l'on peut raisonnablement se flatter d'avoir une opinion différente de celle des maîtres dont on a suivi les leçons ou consulté les écrits. Tout ce qu'on peut désirer, c'est de s'être bien pénétré de leurs principes, et d'avoir acquis ainsi la confiance, qu'en les suivant, on marchera d'un pas assuré dans la pratique de l'art de guérir.

Puissé-je, en présentant ce dernier acte, prouver à mes professeurs qu'il en est ainsi de moi!

FORMULES.

Sirop de quinine. (Magendie.)

Sirop simple.....	℔ ij.
Sulfate de quinine.....	g. lxiv.

On s'en sert avec succès dans tous les cas où le sirop de quinquina est ordinairement conseillé, et notamment dans les affections scrophuleuses des enfans. On le donne par cuillerées.

Vin de quinine. (Magendie.)

Vin de Madère.....	℔ ij.
Sulfate de quinine.....	g. xii.

Même dose, même administration que pour le vin de quinquina.

Potion tonique. (Chomel.)

Potion gommeuse.....	℥ iv.
Extrait mou de quinquina.....	℥ ij.
Sulfate de quinine.....	ʒ j.

M. *Chomel* préfère cette potion à celles où l'on fait entrer une grande dose d'extrait mou de quinquina, parce qu'elle a moins de consistance, et que les malades l'avalent plus facilement

Autre potion. (Richard.)

Sulfate de quinine..... g. xv.
Dissolvez dans eau..... ℥ ij.
Acide sulfurique..... g^ttes. xv.

Mellez à sept onces d'eau gazeuse acidule, à prendre par tasse à café toutes les heures, dans les fièvres adynamiques, lorsque l'estomac conserve une grande irritabilité.

Pilules. (Richard.)

Sulfate de quinine.....
Extrait de gentiane..... } aa g. vj.

Faites douze pilules, à prendre trois ou quatre dans le courant de la journée.

Autre. (Montmahou.)

Sulfate de quinine..... g. iv.
Extrait de pissenlit..... g. iv.

Faites huit pilules, en prendre quatre par jour.

Bols fébrifuges. (Richard.)

Sulfate de quinine..... gr. x.
Poudre de réglisse..... g. xij.
Gomme adragante..... g. vj.
Sirop diacode..... q. s.

Faire trois bols, à prendre à égale distance pendant l'apyrexie d'une fièvre intermittente : cette dose est celle qui convient à un adulte; on diminuera pour un enfant.

Autre. (MONTMAHOU.)

Sulfate de quinine..... g. viij.
Extrait de quinquina..... g. xij.
Sirop d'écorce d'oranger..... q. s.

Faire trois bols, à prendre pendant l'apyrexie d'une fièvre intertente, et à distance égale.

Lavement pour les enfans. (JADELOT.)

Sulfate de quinine..... gr. 1.
Extrait gommeux d'opium..... g. 1.
Décoction de guimauve..... q. s. Pour un demi-lavement.

FIN.

HIPPOCRATIS APHORISMI.

I.

Ubi delirium somnus sedaverit, bonum. *Sect.* 2, *aph.* 2.

II.

Lassitudines spontæ obortæ, morbos prænuntiant. *Ibid*, *aph.* 5.

III.

Qui benè habito sunt corpore ad medicationes molestè habent. *Ibid.*, *aph.* 37.

IV.

Quartanæ æstivæ fere breves existunt autumnales verò longæ, præsertim quæ ad hyemem pertingunt. *Ibid.*, *aph.* 25.

V.

Convulsioni febrem advenire præstat, quam convulsionem febri. *Ibid.*, *aph.* 26.